

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Ameloblastoma: Perspetivas no Diagnóstico e Tratamento.

Lourenço Lacerda Petracchi Resende Martins

M

2018



Título: Ameloblastoma: Perspetivas no Diagnóstico e Tratamento.

Estudante:

Nome Completo: Lourenço Lacerda Petracchi Resende Martins

Endereço de correio eletrónico: resende.lourenco@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientador:

Nome Completo: Horácio Urgel Silva Monteiro da Costa

Grau Académico: Professor Catedrático da Universidade do Porto

Título Profissional: Diretor de Serviço de Cirurgia Plástica Reconstructiva
Craniomaxilofacial e Unidade de Microcirurgia no Centro Hospitalar Vila Nova de
Gaia.

Maio de 2018

Assinatura do Autor

Laurenço Martins

Assinatura do Orientador

Paulo Costa

31 de Maio 2018

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao Dr. Horácio Costa por toda a disponibilidade, dedicação e ajuda que me proporcionou na elaboração desta dissertação.

Aos meus pais por todo o apoio durante a minha vida, principalmente nestes últimos 6 anos que sem eles nada disto teria sido possível.

A todos os meus colegas de curso, especialmente o gang do serrote e por todos os momentos que passamos juntos, por todo o apoio e companheirismo ao longo do curso.

Por fim, gostaria de agradecer ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, a todos os meus professores e auxiliares que fizeram parte da minha jornada enquanto aluno de medicina e que tiveram um papel fulcral na minha formação enquanto futuro médico.

RESUMO

Introdução: O ameloblastoma é uma neoplasia que pertence à classe dos tumores odontogénicos. Trata-se de um tumor benigno com origem no epitélio odontogénico, raro e de crescimento indolente, no entanto, agressivo e com potencial invasivo local que resulta em altas taxas de recorrência se for inapropriadamente tratado. A grande maioria dos casos acomete a mandíbula, particularmente a região posterior. As características inerentes a este tumor têm gerado muita controvérsia na comunidade científica acerca da abordagem mais apropriada no seu tratamento.

Objetivos: Esta dissertação tem como objetivo realizar uma revisão da literatura existente no tema de ameloblastoma focando as características do tumor e a sua classificação, epidemiologia, patogénese, diagnóstico, abordagens terapêuticas assim como perspectivas futuras nas terapias dirigidas.

Material e Métodos: Foi conduzida uma pesquisa na *PubMed* com levantamento e análise crítica de artigos científicos, estudos e meta-análises na sua maioria escritos na língua inglesa utilizando palavras-chave como “ameloblastoma”, “treatment of ameloblastoma”, “epidemiology of ameloblastoma” e “histologic classification of ameloblastoma”.

Conclusões: É necessário ter em conta diversos fatores para um tratamento apropriado do ameloblastoma. Apesar de muita controvérsia, as evidências atuais favorecem as abordagens radicais como métodos com maior sucesso e menores taxas de recorrência quando comparados aos métodos conservadores. Estes últimos devem ser considerados nos tipos de ameloblastoma com melhor prognóstico e em idades pediátricas devido a ainda se encontrarem em fase de crescimento. Com a descoberta recente de várias mutações, presentes na grande maioria dos casos, é necessária uma investigação mais aprofundada para avaliar o impacto de terapias dirigidas a estas e o seu papel como possível tratamento futuro desta neoplasia.

Palavras-chave: ameloblastoma, tumores odontogénicos, diagnóstico, tratamento, recorrência.

ABSTRACT

Background: Ameloblastoma is a neoplasm that belongs to the class of odontogenic tumours. It's a rare and benign neoplasia that originates from the odontogenic epithelia, with slow growth, however, with an aggressive behavior by being locally aggressive and invasive, associated with high recurrence rates if improperly treated. The majority of cases occur in the mandible, particularly in the posterior region. The characteristics of this tumour are the cause of many controversies in the scientific community about the most appropriate therapeutic approach in its treatment.

Objectives: The present dissertation aims to do a review on the existing literature on ameloblastoma focusing the tumour characteristics, classification, epidemiology, pathogenesis, diagnosis, therapeutic approaches and the future perspectives on the personalized treatment.

Materials and Methods: A search was conducted in *PubMed* with critical analysis of the scientific articles, studies and meta-analysis written in the English language in majority of cases. Key-words like "ameloblastoma", "treatment of ameloblastoma", "epidemiology of ameloblastoma" and "histologic classification of ameloblastoma" were used.

Conclusions: It's necessary to think about many factors when planning the most appropriate treatment of ameloblastoma. Despite the controversies, current evidence suggests that the radical approach has better outcomes with lower recurrence rates when compared with the conservative approach. The latter should be considered in the types of ameloblastoma with better prognosis and in pediatric patients that are in growth phase. With the recent discoveries of several mutations, that are present in most cases, it is necessary to investigate the impact of personalized treatment as the future of ameloblastoma treatment.

Key-words: ameloblastoma, odontogenic tumours, diagnosis, treatment, recurrence

LISTA DE ABREVIATURAS

AD – Ameloblastoma Desmoplásico

AP – Ameloblastoma Periférico

ASM – Ameloblastoma Sólido/Multicístico

AU – Ameloblastoma Unicístico

BRAF V600E – Substituição de Valina por Glutamato na posição 600 da proteína BRAF

CA – Carcinoma Ameloblástico

EGFR – Recetor do fator de crescimento epidérmico

EUA – Estados Unidos da América

FGFR2 – Recetor do fator de crescimento fibroblástico 2

MAPK – Via de sinalização das cinases proteicas ativadas por mitogénios

MMP-2 - Metaloproteinase de matriz 2

MMP-9 – Metaloproteinase de matriz 9

OMS – Organização Mundial de Saúde

RMN – Ressonância Magnética

TC – Tomografia Computorizada

SHH – Via de sinalização Sonic Hedgehog

SMO – Proteína Smoothed

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	ii
ABSTRACT	iii
LISTA DE ABREVIATURAS	iv
LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE TABELAS	vii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS	1
1.2 MÉTODOS	2
2. AMELOBLASTOMA	2
2.1 DEFINIÇÃO	2
2.2 EPIDEMIOLOGIA	3
2.3 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE	4
2.4 CLASSIFICAÇÃO	5
2.4.1 Ameloblastoma Sólido/Multicístico	6
2.4.1.1 Características clínicas e radiográficas	7
2.4.2 Ameloblastoma Unicístico	7
2.4.2.1 Características clínicas e radiográficas	9
2.4.3 Ameloblastoma Desmoplásico	9
2.4.3.1 Características clínicas e radiográficas	10
2.4.4 Ameloblastoma Periférico	10
2.4.4.1 Característica clínicas e radiográficas	11
2.5 AMELOBLASTOMAS DA MAXILA	11
2.6 VARIANTES MALIGNAS	12
2.6.1 Ameloblastoma Maligno ou Metastático	13
2.6.2 Carcinoma Ameloblástico	13
3. DIAGNÓSTICO	14
4. MODALIDADES TERAPÊUTICAS	15
4.1 ABORDAGEM CONSERVADORA	15
4.2 ABORDAGEM RADICAL	17
4.3 RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA	18
5. PROGNÓSTICO E FOLLOW-UP	19
6. CONCLUSÃO	20
7. BIBLIOGRAFIA	22
8. ANEXOS	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.....25

Figura 2.....26

Figura 3.27

Figura 4.....28

Figura 5.....29

Figura 6.....30

LISTA DE TABELAS

Tabela I.....	31
---------------	----

1. INTRODUÇÃO

Os tumores odontogénicos são um grupo heterogéneo de neoplasias raras, algumas extremamente raras, derivadas do epitélio e/ou do mesênquima dos tecidos envolvidos na odontogénese e, por isso, ocorrem exclusivamente no esqueleto maxilofacial ou na mucosa gengival. Atualmente, ainda são alvo de muita controvérsia na literatura no que diz respeito à etiologia, ao seu diagnóstico e à melhor abordagem no seu tratamento. Os tumores odontogénicos são classificados consoante o seu comportamento biológico em benignos e malignos. Os tumores benignos podem ser posteriormente classificados dependendo do tecido onde se origina, em 3 categorias: epitelial, mesenquimal ou com origem mista epitelial e mesenquimal. O ameloblastoma é considerado um tumor benigno de origem epitelial.¹

O ameloblastoma foi descrito pela primeira vez por Cusack em 1827. Em 1855, Louis-Charles Mallassez designou-a como adamantinoma e, posteriormente em 1930, Ivey e Churchill introduziram o termo ameloblastoma.² Etimologicamente, deriva da palavra francesa “amel”, que significa esmalte, e da palavra grega “blastos”, cujo significado é germe.³

Representa uma neoplasia benigna, rara, de origem odontogénica e que apresenta um crescimento lento, no entanto localmente agressiva e com elevada tendência para recorrer com tratamento inadequado. Representa 1% de todos os tumores localizados nos ossos maxilares e 11% de todos os tumores de origem odontogénica.⁴ Ocorre mais frequentemente na mandíbula e, nesta, apresenta uma predileção para ocorrer na região posterior. Os casos menos comuns que ocorrem na maxila apresentam uma evolução mais desfavorável, com crescimento mais acelerado e invasão de estruturas adjacentes como os seios maxilares, órbitas e até sistema nervoso central.

O ameloblastoma, atualmente, apesar de ser um alvo constante para estudos na literatura, ainda é sujeito a muita controvérsia quanto ao tratamento mais adequado, sendo que uns autores defendem as abordagens conservadoras para preservação da estética e função, ao passo que outros defendem que as técnicas radicais devem ser aplicadas para um melhor controlo da taxa de recorrência.

1.1 OBJETIVOS

A presente dissertação tem como principal objetivo realizar uma revisão da literatura existente acerca do ameloblastoma com especial foco na sua epidemiologia, patogénese,

classificação, diagnóstico, métodos terapêuticos e prognóstico. Todas estas características são essenciais para uma melhor compreensão do ameloblastoma e as suas diversas variantes, assim como, optar pela melhor modalidade terapêutica no tratamento de cada uma delas. Adicionalmente, irei abordar os diversos motivos que geram grande controvérsia na comunidade científica no tratamento deste tumor, para além dos estudos recentes que levaram à descoberta de mutações moleculares no ameloblastoma e que potencialmente, poderão ser alvo de terapias personalizadas.

1.2 MÉTODOS

Para a realização desta dissertação, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica da base de dados *Medical Subject Headings* para *MEDLINE®* através do motor de busca *PubMed* entre Novembro de 2017 e Maio de 2018, utilizando palavras-chave como “ameloblastoma”, “treatment of ameloblastoma”, “epidemiology of ameloblastoma” e “histologic classification of ameloblastoma”. Realizei uma análise crítica e comparativa de vários artigos científicos, estudos e meta-análises escritos maioritariamente na língua inglesa e relevantes para a presente dissertação.

2. AMELOBLASTOMA

2.1 DEFINIÇÃO

Em 1991 a Organização Mundial de Saúde (OMS) caracterizou o ameloblastoma como tumor benigno, localmente agressivo, com elevada tendência para recorrer sendo composto por epitélio de origem odontogénica envolvido por um estroma fibroso. Posteriormente, em 2003, como um tumor benigno constituído por epitélio odontogénico, estroma fibroso maduro com ausência de ectomesênquima odontogénico.⁵ Na última classificação da OMS (2005), o ameloblastoma foi dividido em 4 subtipos: Ameloblastoma sólido/multicístico (ASM); Ameloblastoma unicístico (AU); Ameloblastoma extraósseo/periférico (AP) e, por fim, Ameloblastoma desmoplásico (AD). Também foi considerada a classificação das variantes malignas do ameloblastoma que inclui os subtipos ameloblastoma maligno e carcinoma amelobástico (CA).¹

2.2 EPIDEMIOLOGIA

O Ameloblastoma apresenta uma prevalência variável consoante a geografia, sendo considerado o tumor odontogénico mais prevalente na China e em África e o segundo mais comum nos Estados Unidos da América (EUA) e Canadá (sendo o Odontoma o mais comum). Na costa ocidental Africana pode representar até cerca de 50% de todos os casos dos tumores da cabeça e pescoço. Foi estimada uma incidência anual global de 0,5 casos por milhão de pessoas.^{3, 6, 7}

*P.A Reichart et al.*⁸ num estudo com 3677 casos de ameloblastoma, reportou que a frequência na população caucasiana foi de 24,8%, na população negra de 34,4% e 38,4% na população asiática. A idade média ao diagnóstico nas diferentes raças foi altamente significativa ($p < 0.001$) sendo que na população negra foi de 28,7 anos comparativamente com 39,9 anos nos caucasianos e 41,2 anos nos asiáticos. Nos EUA, a idade média ao diagnóstico foi de 39 anos, na Europa foi de 42,3, em África de 30,4 anos e na Ásia 35,2. Concluiu assim, que a idade média ao diagnóstico era menor nos países em desenvolvimento, com uma idade média de 27,7 anos, comparando com os países desenvolvidos que a idade média foi de 39,1 anos. Globalmente, a idade média ao diagnóstico foi de aproximadamente 36 anos de idade sendo que houve casos reportados de idades compreendidas entre os 4 e os 92 anos. Não se verificou predileção entre sexos, contudo, a população do sexo feminino tende a ser afetada 4 anos antes do que o sexo masculino com uma média de idade ao diagnóstico de 35,2 anos e 39,2 anos, respetivamente. As lesões também parecem ser de maiores dimensões nas primeiras.⁸

Num estudo Holandês mais recente, foi estimada uma incidência anual de 1,5 casos por milhão e uma predileção pela população masculina com um rácio sexo masculino:sexo feminino de 1,4:1. A idade média ao diagnóstico estimou-se ser 44,1 anos, com um pico na incidência entre a segunda e a sexta década de vida. Assim, como observado por *P.A Reichart et al.*, a idade média ao diagnóstico na população masculina foi superior à população feminina (46,3 e 41,3, respetivamente).⁹

Quanto à sua localização existe uma predileção notória para a mandíbula, correspondendo a 85% dos casos de ameloblastoma. Os restantes 15% estão localizados na maxila.⁶ Em ambos afetam mais frequentemente a região posterior e, na mandíbula ocorrem mais frequentemente na região molar e no ramo. *Chae et al.* calculou uma taxa específica de crescimento dos ameloblastomas de 87,84% por ano. A taxa de crescimento mais acentuada está associada ao tipo ASM e a taxa mais baixa associada ao AP.¹⁰

2.3 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

A etiologia do ameloblastoma é, ainda hoje, desconhecida e até recentemente pouco se sabia acerca das mutações moleculares subjacentes a esta neoplasia. Várias possibilidades para a sua origem foram propostas: (1) Remanescentes celulares do órgão do esmalte, (2) camada celular de Hertwig ou remanescentes epiteliais de Malassez, (3) revestimento epitelial de cistos odontogênicos, particularmente cistos dentígeros, (4) células basais da mucosa oral e, finalmente, (5) epitélio heterotópico.³

As células tumorais do ameloblastoma são semelhantes a ameloblastos o que confere o nome à neoplasia. Estas células estão localizadas nas raízes dentárias nos ossos maxilares, superior e inferior, e são responsáveis pela produção de esmalte durante a odontogênese.^{11,12} Recentemente foram identificadas mutações ativadoras nas vias de sinalização *Sonic Hedgehog* (SHH) e das cinases proteicas ativadas por mitogénios (MAPK). No primeiro caso, as mutações encontradas, eram mutações ativadoras na proteína *Smoothened* (SMO) que corresponde a um ativador transmembranar da via SHH e foram encontradas em 16-39% dos casos.^{3, 11-13} Estas levam a uma ativação excessiva da via SHH que culmina numa proliferação celular excessiva e estão ligadas a outras neoplasias como o carcinoma basocelular.^{12,14} No caso das mutações na via de sinalização MAPK, a mutação mais frequentemente identificada foi uma substituição do aminoácido valina por glutamato na posição 600 da proteína BRAF (BRAF V600E), presente em cerca de 46-63% dos casos.^{3, 11, 13} O resultado desta mutação é uma ativação persistente da proteína BRAF e consequente sinalização pela proteína MEK e ERK que conduz a uma proliferação celular excessiva, maior sobrevivência celular e transformação neoplásica.¹³ Esta está também presente em inúmeras outras neoplasias como melanoma, carcinoma papilar da tiróide, histiocitose de células de Langerhans, leucemia de células pilosas e cancro colorectal.¹³

Brown et al., num estudo com 50 casos de ameloblastomas, identificou mutações adicionais na via MAPK, para além da BRAF V600E. 20% dos casos continham mutações na proteína Ras incluindo KRAS, NRAS e HRAS, sendo esta proteína responsável pela ativação da BRAF. 6% dos doentes continham mutações no recetor do fator de crescimento fibroblático 2 (FGFR2), um dos vários recetores responsáveis pela ativação da via MAPK. Neste estudo, as mutações BRAF, Ras e FGFR2 representavam 88% de todos os casos.¹⁵

Curiosamente, as mutações BRAF V600E ocorrem quase exclusivamente nos ameloblastomas localizados na mandíbula ao contrário das mutações na proteína SMO que ocorrem maioritariamente nos ameloblastomas localizados na maxila. Ambas as

mutações tendem a ser mutualmente exclusivas o que sugere que estas podem definir duas vias genéticas independentes para a origem do ameloblastoma, explicando assim o comportamento mais agressivo dos ameloblastomas da maxila. Para além disso, ainda pode sugerir duas vias odontogénicas distintas para a dentição do maxilar superior e inferior. Da mesma forma, a mutação BRAF V600E não ocorre concomitantemente com as outras mutações na mesma via de sinalização (MAPK).^{11, 13}

A mutação BRAF V600E está associada a uma idade mais precoce ao diagnóstico com uma idade média de 34,5 anos comparando com 53,6 anos na variante não mutada do ameloblastoma. Adicionalmente, demonstrou-se que os casos de ameloblastoma com a mutação BRAF V600E apresentavam um intervalo livre de doença mais prolongado com recorrências mais tardias, tornando a presença desta mutação um fator de prognóstico.¹²

O recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e os seus ligandos, fator de crescimento epidérmico (EGF) e o factor de transformação de crescimento α (TGF- α), são expressos no epitélio odontogénico no desenvolvimento dos dentes morfológicamente normais. *KJ Kurppa et al.* numa análise de 23 ameloblastomas reportou uma expressão de EGFR excessiva quando comparadas com amostras normais.¹⁶ A expressão marcada do EGFR está associada a diversas neoplasias humanas como: carcinoma de células escamosas, cancro pulmonar de não-pequenas células, cancro colorectal e outros tumores odontogénicos. A ativação excessiva do EGFR pode levar a um aumento de duas metaloproteinases de matriz, nomeadamente a metaloproteinase de matriz 2 e 9 (MMP-2 e MMP-9, respetivamente). Estas estão associadas a uma potenciação da invasão e migração das células tumorais e possivelmente relacionadas com a natureza invasiva dos tumores odontogénicos, incluindo o ameloblastoma.¹⁴

2.4 CLASSIFICAÇÃO

Como já foi referido anteriormente, segundo a última classificação histológica da OMS (2005) o ameloblastoma pode ser classificado 4 subtipos: sólido/multicístico, unicístico, desmoplásico e extraósseo/periférico. Os três primeiros tipos são lesões intraósseas enquanto que o último tipo representa uma variante de crescimento extraósseo, como o nome indica, confinado à mucosa gengival.^{1, 3}

2.4.1 Ameloblastoma Sólido/Multicístico

O ASM é o tipo de ameloblastoma mais comum e representa 91% de todos os casos desta neoplasia.³ Esta variante tem a si inerente um comportamento invasivo local, particularmente para os espaços medulares subjacentes, constituindo a variante com o comportamento mais agressivo.^{3, 17} Trata-se de uma lesão lentamente progressiva, mas se não for tratada atempadamente, pode levar à erosão da cortical óssea com extensão aos tecidos moles envolventes com uma elevada taxa de recorrência associada.^{3, 5, 6} O ameloblastoma ocorre mais frequentemente na mandíbula e o tipo sólido/multicístico não é exceção à regra. O ratio mandíbula:maxila é de aproximadamente 5,4:1, sendo particularmente mais frequente na região molar e ramo mandibulares.^{1, 18}

Histologicamente, o ASM organiza-se em ilhas tumorais com duas populações celulares com características típicas. A primeira consiste numa camada de células basais, alongadas e rearranjadas em forma de paliçada que se assemelham a ameloblastos, localizadas na periferia das ilhas tumorais. Estas células demonstram uma polaridade reversa do núcleo e organelos intracelulares e o citoplasma apresenta-se vacuolizado.^{1, 17} A segunda população celular característica consiste em epitélio composto por múltiplas camadas, poucas conexões intercelulares e um espaço extracelular conspícuo. Esta segunda população celular está situada centralmente, onde geralmente há a formação de microcistos. A passo que a primeira população se assemelha a ameloblastos, esta última apresenta características em comum com o retículo estrelado, presente no órgão do esmalte em desenvolvimento. Todas as células epiteliais do ameloblastoma possuem características de neoplasia benigna, sem variação cromática nuclear e os índices mitóticos são baixos, entrando em concordância com o seu crescimento indolente.^{17, 19}

O ASM pode ainda ser caracterizado quanto ao seu padrão histopatológico. Existem dois padrões distintos, o folicular e o plexiforme (Figura 1 e 2). No primeiro, as duas populações celulares estão organizadas em ilhas de epitélio odontogénico. Se as células centrais forem basalóides, fusiformes, granulares ou se demonstrarem diferenciação celular escamosa ainda se podem aplicar os termos de ameloblastoma de células basais, fusiforme, granular ou acantomatoso, respetivamente. O padrão plexiforme surge organizado em cordões anastomosantes, com o retículo estrelado menos evidente e um estroma mais delicado.¹ O padrão folicular é o mais comum, seguido do plexiforme e do acantomatoso. É frequente a observação de mais de um tipo histopatológico num único espécimen.⁸ Anteriormente acreditava-se que o padrão histopatológico influenciava o comportamento biológico e o prognóstico do ameloblastoma. *P.A Reichart et al.* reportou

uma taxa de recorrência superior no padrão folicular (29,5%) quando comparado ao padrão plexiforme (16,7%).⁸ Por outro lado, certos autores defendem que não existe evidência que suporte este facto não havendo diferença nos vários tipos histopatológicos no que diz respeito ao prognóstico e abordagem.^{1, 3, 19} É de referir também que atipia celular e índice mitótico elevado raramente estão presentes em qualquer variante de ameloblastoma, sendo que a sua observação deve levar a uma suspeita de um processo maligno como carcinoma ameloblástico ou de um sarcoma odontogénico.³

2.4.1.1 Características clínicas e radiográficas

Os ameloblastomas, no geral, não apresentam sintomatologia específica. Cerca de 35% dos casos são assintomáticos e surgem como achados acidentais em exames de imagem, particularmente a ortopantomografia. A apresentação mais comum ao diagnóstico é uma tumefação indolor da região envolvida na mandíbula ou maxila e pode ser acompanhada de mal-oclusão, deslocamento dentário, deformidade facial ou erupção dentária tardia. Sintomas como a dor, parestesias e crescimento acelerado estão mais comumente associados às variantes malignas sendo raros nas benignas. As parestesias estão presentes nos casos com invasão perineural.^{3, 8, 19}

Radiologicamente, os ameloblastomas apresentam características sugestivas, mas não patognomónicas e o diagnóstico em geral é estabelecido pela combinação de exames de imagem e histológicos da lesão.³ Considerando o ASM em particular, este surge como uma lesão expansiva, radiolúcida e frequentemente multilocular. Pode também apresentar unilocularidade apesar desta ser mais comum no AU. A sua aparência radiográfica típica é de “bolhas de sabão” ou de “favos de mel”, que se pode verificar em até 90% dos casos.^{5, 18, 20} No ASM também é comum a absorção da raiz dentária dos dentes adjacentes à lesão e, raramente, envolve dentes inclusos, especialmente o terceiro molar.¹⁸ À medida que o ameloblastoma vai progredindo, torna-se evidente a expansão da cortical óssea tornando-se progressivamente mais fina, podendo inclusivamente haver erosão desta, com extensão da lesão aos tecidos moles subjacentes.⁵

2.4.2 Ameloblastoma Unicístico

O AU é considerado uma variante do tipo sólido/multicístico, no entanto com algumas diferenças relevantes de referir.¹⁸ Este não apresenta predileção de sexo e

geralmente ocorre numa faixa etária mais jovem, particularmente entre a segunda e terceira década de vida.¹⁷ O AU é o tipo mais frequente na população pediátrica, apesar de o ameloblastoma, no geral, ser uma patologia de ocorrência rara nesta faixa etária.^{18, 21} Tal como o ASM, ocorre maioritariamente na região molar e ramo da mandíbula. Uma particularidade do AU é a sua relação com dentes inclusos que pode atingir 50-80% dos casos. Destes, a grande maioria envolve o terceiro molar.¹⁸ Quando está associado a um dente incluso, a sua idade média de apresentação é de 16 anos, em oposição aos 35 anos quando não se observa esta associação.¹ De todos os casos de ameloblastoma, o AU representa 6%.³

Foram propostas três possíveis teorias para a origem do AU. A primeira consiste numa transformação ameloblástica do epitélio do esmalte associado a um dente em desenvolvimento com posterior desenvolvimento do cisto. Por outro lado, foi proposto que o AU pode surgir num cisto dentário, em particular cisto dentígero. Por fim, ainda foi apresentada a possibilidade de haver uma degeneração cística das ilhas ameloblásticas de um ASM, com consequente fusão dos múltiplos microcistos e a formação de um único cisto.¹⁸

À histologia, o AU caracteriza-se por uma lesão monocística com a sua cavidade revestida por epitélio ameloblástico. O AU pode ser classificado em três variantes histopatológicas distintas (Figura 3). Uma lesão uniforme, composta simplesmente pela parede cística e epitélio ameloblástico no seu revestimento considera-se que seja a variante luminal ou simples (Figura 4). Se prolongamentos do epitélio ameloblástico para o interior do lúmen cístico forem observados, aplica-se o termo de ameloblastoma unicístico intraluminal (Figura 5). Raramente, estes prolongamentos podem preencher a cavidade cística na totalidade. De outra forma, pode-se observar a infiltração de epitélio ameloblástico da parede cística aplicando-se o termo de ameloblastoma unicístico intramural.^{1, 17-19}

A maioria dos AU é tratada por enucleação devido ao diagnóstico clínico pré-operatório de um cisto dentígero. Porém, quando a totalidade do espécimen é efetuada é requerido avaliar a necessidade de uma intervenção adicional para prevenir recorrências. Nas duas primeiras variantes referidas anteriormente (luminal e intraluminal) não se constata invasão do osso subjacente e o que se reflete numa baixa taxa de recorrência quando se opta por uma abordagem conservadora. No entanto, a variante intramural, apresenta um comportamento semelhante ao ASM e deve ser tratado como tal.^{1, 18}

2.4.2.1 Características clínicas e radiográficas

A sintomatologia do AU é semelhante à do ASM, sendo a tumefação não dolorosa o sintoma mais comum. Contudo, as suas características radiográficas são distintas. Este surge como uma lesão radiolúcida, de margens finas e bem delineadas com um padrão unilocular. Este padrão ocorre mais frequentemente comparativamente ao padrão multilocular, especialmente se houver associação a um dente incluso com um rácio unilocular:multilocular de 13:3. Este rácio passa a 8:7 quando não se observa a presença de um dente incluso.^{18, 19} Radiologicamente assemelha-se a um cisto dentígero o que leva a que muitas vezes seja tratado como tal.¹⁹

2.4.3 Ameloblastoma Desmoplásico

Acredita-se que o AD seja uma variante do ASM e retrata apenas 1% dos quatro tipos de ameloblastoma.^{3, 22} Este tipo de ameloblastoma tem características clínicas, imagiológicas e histológicas específicas. Apesar de ter distribuição etária e entre sexos semelhantes ao ASM, o AD afeta igualmente a mandíbula e a maxila (rácio 1:1) com especial preponderância pela região anterior dos ossos maxilares, contrariamente aos outros tipos de ameloblastoma.¹

Histologicamente, o AD apresenta um componente estromal dominante que o diferencia dos outros tipos de ameloblastoma (Figura 6). O estroma de tecido conjuntivo demonstra uma desmoplasia extensa com abundância de fibras de colagénio.²³ O epitélio está organizado em ilhas e cordões, contudo, devido ao componente estromal predominante, estas apresentam-se com formas peculiares. As células na periferia das ilhas são cubóides e, ocasionalmente, com núcleos hipercromáticos. Raramente observam-se as células colunares com polaridade reversa características no ameloblastoma. A região central é hipercelular e geralmente as células tem aspeto fusiforme ou de epitélio escamoso. Em certas circunstâncias, observa-se a formação de microcistos e pode estar presente a formação trabéculas ósseas metaplásicas (osteoplasia).^{22, 23} *Bologna-Molina et al.* demonstram que 100% dos ameloblastomas desmoplásicos expressavam glipicano-1, sendo a variante com a maior expressão desta proteína o que pode sugerir o seu papel na desmoplasia que caracteriza o AD.²⁴

2.4.3.1 Características clínicas e radiográficas

Para além das características supracitadas que distinguem esta variante de ameloblastoma, radiograficamente o AD também apresenta certas diferenças. Cerca de 50% apresentam-se com um padrão multilocular, 25% são uniloculares e os restantes 25% não apresentam qualquer locularidade. Outra característica distinta do AD é a sua aparência mista radiolúcida e radiopaca que acomete a maioria dos casos (62%). Este facto pode ser explicado pela desmoplasia extensa do estroma ou pela osteoplasia e faz com que se assemelhe a lesões fibro-ósseas benignas em termos radiológicos. Contrariamente aos outros tipos de ameloblastoma, o AD também surge como uma lesão com as margens mal definidas, em aproximadamente 66% dos casos, estando menos associado à presença de dentes inclusos. A absorção da raiz dentária dos dentes adjacentes foi reportada em 22% dos AD. A presença de margens mal definidas deste ameloblastoma é sugestiva de um comportamento agressivo e torna a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RMN) úteis no planeamento cirúrgico da lesão.²³

2.4.4 Ameloblastoma Periférico

O AP é um tipo de ameloblastoma confinado ao espaço extraósseo, maioritariamente à mucosa gengival. É assim, a única variante em que é possível avaliar os seus limites através de exame físico oral, sem a necessidade de se recorrer a exames imagiológicos. Trata-se de um subtipo raro, contribuindo apenas para 2% do total dos casos.^{3, 25} Acomete mais frequentemente a mandíbula (rácio mandíbula:maxila de 2,4:1)¹, no entanto, ocorre mais na região pré-molar (32,6%) seguida da região anterior. Nos casos que surgem na maxila, estes localizam-se com maior frequência próximos à tuberosidade da maxila, representando 11,1% de todos os casos de AP.²⁵ Apesar de existirem casos reportados numa faixa etária dos 9 aos 92 anos de idade, a maioria dos AP's afeta indivíduos entre a quinta e sétima décadas de vida com uma idade média ao diagnóstico de 52,1, sendo significativamente superior quando comparada com a idade média do ASM. Constatase um ligeiro predomínio do sexo masculino com um rácio de 1,9:1 comparando com o sexo feminino.^{1, 25}

Histologicamente, o AP é constituído por epitélio odontogénico com populações celulares com as mesmas características histomorfológicas e organizadas em padrões

semelhantes ao ASM. É, portanto, considerada uma variante extraóssea deste último. Algumas lesões estão localizadas na sua totalidade no tecido conjuntivo da gengiva e não apresentam continuidade com o epitélio superficial.¹ Estas lesões surgem mais provavelmente em remanescentes da lâmina dentária, localizados no tecido mole subjacente a regiões que abrangem os dentes.²⁵ Outras lesões aparentam surgir do tecido epitelial superficial da mucosa gengival. Surgiu a hipótese que esta continuidade era apenas casual, representando fusão dos dois componentes. No entanto, considera-se este facto pouco plausível devido à ocorrência frequente deste tipo de lesões, tratando-se de uma incógnita atualmente.²⁵

2.4.4.1 Característica clínicas e radiográficas

O AP, sendo a única variante com localização extraóssea, apresenta-se como uma massa exofítica, séssil, firme e com uma textura lisa, mas por vezes descrita como granular. É, na maioria dos casos, indolor, no entanto pode ocorrer traumatismo da lesão com a mastigação e consequente ulceração da superfície e eventual hemorragia. No exame radiológico não apresenta envolvimento ósseo, mas por vezes pode-se observar uma erosão ou depressão superficial ósseas, fenómenos designados de saucerização ou escavação (*cupping*), respetivamente.²⁵ Contudo, o envolvimento ósseo nunca é significativo. O córtex ósseo da mandíbula e maxila oferecem resistência à invasão tumoral que se trata de um fator de bom prognóstico inerente a esta variante de ameloblastoma.²⁵

Clinicamente, é impossível distinguir esta neoplasia de outras lesões nodulares da mucosa oral. Para além disso, é necessário excluir a possibilidade de se tratar de um ameloblastoma intraósseo com extensão à mucosa gengival que se pode manifestar da mesma forma que o AP.^{5, 25}

2.5 AMELOBLASTOMAS DA MAXILA

Como referido anteriormente, os ameloblastomas localizados na maxila representam uma minoria dos casos, contribuindo apenas para 15% destes. São em todos os aspetos semelhantes aos ameloblastomas localizados na mandíbula, porém estão associados a uma evolução clínica mais agressiva. Tal facto é derivado das características inerentes ao osso da maxila e pela sua própria anatomia. A constituição do osso da maxila é de natureza esponjosa com um córtex ósseo fino que lhe confere uma baixa resistência

ao crescimento tumoral. Adicionalmente, a maxila possui um elevado suprimento sanguíneo que também contribui para a sua rápida progressão.^{6, 7} Em questões anatómicas, a maxila apresenta grande proximidade com várias estruturas vitais como os seios maxilares, a base do crânio, as órbitas e estruturas intracranianas. A porção posterior da maxila é, uma vez mais, a mais acometida. Geralmente estas lesões são silenciosas e sem qualquer manifestação clínica até ocorrer o envolvimento das estruturas adjacentes à maxila, isto é, em estádios mais avançados. Todas estas características contribuem para o comportamento biológico mais invasivo e agressivo destes tumores.⁷

Atualmente, está recomendada uma abordagem radical precoce para a ressecção destas neoplasias tanto em adultos como em pacientes em idade pediátrica. Uma vez ocorrida a extensão do tumor para além dos limites ósseos da maxila, a capacidade de controlar a lesão cirurgicamente decresce significativamente.⁶

2.6 VARIANTES MALIGNAS

Em 2005 a OMS classificou as variantes malignas do ameloblastoma em dois tipos distintos: Ameloblastoma maligno (metastático) e carcinoma ameloblástico. Juntamente, estas duas variantes representam 1,6-2.2%^{6, 26} de todos os tumores odontogénicos com uma taxa de incidência estimada de 1,79 casos por 10 milhões de pessoas-ano. Crianças e adultos jovens são afetados numa taxa de 0,84 por 10 milhões de pessoas-ano, os adultos a 2,5 por 10 milhões pessoas-ano e, por fim, a população idosa (>65 anos) a 4,4 por 10 milhões pessoas-ano. Assim conclui-se que a incidência das variantes malignas do ameloblastoma aumenta com o avanço da idade, sendo que os doentes idosos estão sujeitos a um risco de morte aproximadamente 10 vezes superior. Verificou-se também um ligeiro predomínio do sexo masculino com 1,59 casos para cada indivíduo do sexo feminino (rácio 1,59:1) e uma incidência maior nos indivíduos de raça negra comparando com os caucasianos. A sobrevivência média é cerca de 17.6 anos sem diferenças significativas entre sexos e raças. No entanto, a idade parece ter influência na sobrevivência visto que crianças e adultos jovens apresentam uma sobrevida aos 10 anos de 89%. Já na população idosa, esta é de apenas 60% com uma sobrevida média de 6.6 anos.²⁶ Para além disso, doentes com doença maligna localizada na maxila apresentam um risco de mortalidade 1,7 vezes superior aos doentes com lesões localizadas na mandíbula.⁶

Tanto o ameloblastoma maligno como o carcinoma ameloblástico metastizam maioritariamente para o pulmão (75-80% dos casos) seguido de metástases ósseas, hepáticas, cerebrais e gânglios linfáticos cervicais. Estas últimas parecem ocorrer mais

frequentemente no CA secundário.³ As vias de metastização mais comuns parecem ser a hematológica e linfática.^{3, 27}

É relevante referir que múltiplos procedimentos num paciente e a presença de várias recorrências são fatores de risco para a metastização do ameloblastoma.²⁷

2.6.1 Ameloblastoma Maligno ou Metastático

O ameloblastoma maligno não apresenta características específicas que o diferem do ameloblastoma benigno. Ou seja, esta variante maligna, histologicamente, não apresenta características de malignidade e o seu diagnóstico só pode ser efetuado depois de serem observadas a ocorrência de metástases sendo assim, baseado no seu comportamento biológico e não nos parâmetros histológicos.

2.6.2 Carcinoma Ameloblástico

O carcinoma ameloblástico pode ser classificado em primário ou secundário consoante se origina de novo ou da transformação maligna de um ameloblastoma benigno pré-existente, respetivamente.^{1, 6} Esta variante de ameloblastoma maligno, pode ser diagnosticada pela histologia da lesão primária e não sendo necessário evidenciar metástases à distância. É caracterizado por ser histologicamente semelhante às variantes benignas, contudo, também se observam parâmetros citológicos de malignidade.²⁸ Observa-se atipia celular, pleomorfismo das células basais, hiper celularidade, um índice mitótico elevado, a presença de células apoptóticas, núcleos de grandes dimensões ou atípicos, a presença de necrose central ou calcificação e invasão neural ou vascular.^{1, 17, 28}

Ocasionalmente o diagnóstico de transformação maligna de um ameloblastoma pré-existente é dificultado pelo facto de a lesão apresentar apenas um índice mitótico elevado com hiperplasia das células basais. Estes parâmetros não permitem um diagnóstico definitivo de uma lesão maligna na ausência das outras características mencionadas previamente, pelo que alguns autores aplicam os termos de ameloblastoma proliferativo ou ameloblastoma atípico nestas situações.²⁹

Clinicamente, denuncia características sugestivas de um comportamento biológico mais agressivo. Dor, crescimento rápido e parestesias são sintomas comuns entre doentes com CA e raros nos ameloblastomas benignos. Radiograficamente, apresenta-se como

uma lesão radioluciente, mal delineada, com margens irregulares e geralmente associada a perfuração do osso cortical e/ou com invasão dos tecidos moles adjacentes. Podem também ser observadas radiopacidades focalmente.^{19, 28}

Yoon *et al.* estudou a expressão de vários marcadores, incluindo citoqueratinas, metaloproteinases (MMP's) e Ki-67 em ameloblastomas e em carcinomas ameloblásticos numa tentativa de isolar um marcador capaz de diferenciar estas duas neoplasias. Concluiu que a citoqueratina-18 (CK-18) estava fortemente expressa em 71,4% dos carcinomas ameloblásticos e que 80% dos ameloblastomas demonstraram uma reatividade negativa para este mesmo marcador. As metaloproteinases estão presentes em inúmeras neoplasias e estão associadas à capacidade invasiva tumoral. Este autor observou uma elevada expressão de MMP-2 no parênquima e de MMP-9 no estroma tumorais comparando com o ameloblastoma. Finalizando, conclui também que o grau de expressão de Ki-67 foi significativamente maior no CA.

Portanto, para além das diferenças clínicas e histológicas entre o ameloblastoma e o CA, estes marcadores podem ser utilizados no auxílio ao diagnóstico de CA.²⁹

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do ameloblastoma geralmente é estabelecido com a combinação de exames de imagem e análise histológica da biópsia. No entanto, apesar da biópsia ajudar a estabelecer o diagnóstico de ameloblastoma inicialmente, os tipos e subtipos da lesão só podem ser estabelecidos após a análise do espécimen na totalidade. Por vezes a radiografia simples ou a ortopantomografia são o suficiente para a avaliação inicial, no entanto apresentam baixa sensibilidade e especificidade para a avaliação da extensão da invasão óssea e dos tecidos moles.³ A TC apresenta algumas vantagens permitindo uma visualização 3D da lesão, para além de se visualizar a arquitetura intraóssea que pode mostrar o padrão típico de “bolhas de sabão” ou “favos de mel” dos ameloblastomas. Também avalia a erosão do osso cortical, que pode revelar uma janela para a realização de biópsia. É, portanto, um exame de imagem útil na avaliação da extensão total do tumor e no planeamento cirúrgico. O uso de contraste endovenoso ainda pode revelar componentes intraluminais favorecendo o correto diagnóstico de AU, que se assemelha muito ao cisto dentígero na radiografia simples. A RMN é um exame particularmente útil na avaliação da invasão dos tecidos moles adjacentes e é recomendada na avaliação de AD devido às suas margens mal definidas, e na avaliação de ameloblastomas na maxila para observar o eventual comprometimento das estruturas vitais adjacentes. Em caso de se

tratar de uma variante maligna de ameloblastoma, pode-se recorrer à PET-CT para avaliar a existência de metástases à distância.^{3, 30} Um estudo revelou que a citologia aspirativa por agulha fina poderia ter algum papel na avaliação desta neoplasia com correlação entre a análise citológica e parâmetros histológicos em 7 de 12 casos (58,3%). Esta é uma técnica mais confortável para o doente com baixo custo e de simples realização.³¹

4. MODALIDADES TERAPÊUTICAS

O tratamento do ameloblastoma é, ainda hoje em dia, um tema de grande controvérsia na literatura existente. O tratamento standard e recomendado é a cirurgia, com duas abordagens possíveis, popularmente designadas como conservadora e radical. O ameloblastoma acima de tudo, é uma neoplasia benigna e o cirurgião tem de pesar os fatores clínicos e histológicos da lesão, a localização, a morbilidade associada à cirurgia e o alto risco de recorrência do ameloblastoma aquando do planeamento do tratamento.⁴ Alguns autores defendem que não é prudente sacrificar a qualidade de vida pós-operatória de um doente com uma ressecção radical agressiva visto que o ameloblastoma é uma neoplasia benigna e raramente fatal e que isto deve ser uma prioridade no plano de tratamento.³² Por outro lado, também há autores que defendem que a ressecção total do tumor com restauração funcional e estética seja o objetivo principal do tratamento.⁶ Há, portanto, uma variedade de factores a serem considerados e o tratamento mais adequado varia de caso para caso.

4.1 ABORDAGEM CONSERVADORA

A abordagem conservadora refere-se ao tratamento do tumor utilizando as técnicas de enucleação, curetagem ou marsupialização. As grandes vantagens destas técnicas passam pela possibilidade de serem realizadas em regime de ambulatório, de preservarem a função e estética do doente e de não ser necessária a reconstrução óssea posterior. No entanto, como o ameloblastoma é um tumor com um comportamento localmente invasivo, os tratamentos conservadores estão associados a altas de recorrência com taxas de 35-60% no AU e de 30-90% no ASM. Numa tentativa de melhorar os resultados obtidos com estas técnicas, podem ser associadas a técnicas adjuntas como a crioterapia, electrocauterização, aplicação de solução de Carnoy e ostectomia periférica. A combinação de curetagem com crioterapia resultou em taxas de recorrência de 31% e

resultados semelhantes foram observados com a aplicação de solução de Carnoy e com a electrocauterização.¹⁰ Para além disto, a utilização da solução de Carnoy e de crioterapia podem prejudicar a regeneração óssea e predispor a fraturas patológicas.

Num estudo conduzido por Hong, em 174 casos de ameloblastoma submetidos a terapia conservadora foram observadas recorrências em 51 doentes, representando 29,3%.³³ *Shi et al.* estudou a combinação de enucleação seguida de ostectomia periférica em 14 casos de ameloblastoma, com o objetivo de excisar as ilhas tumorais infiltrativas. A taxa de recorrência foi de 18,2% no AU e de 33,3% no ASM.³² Já *Troiano et al.* reportou uma taxa de recorrência com esta mesma técnica em doentes com ASM de 30,7% e de 7,1% nos doentes com enucleação seguida de cirurgia piezoelétrica (Tabela I).²⁰

A marsupialização é uma técnica que tem como objetivo diminuir o tamanho do tumor para evitar uma cirurgia extensa. *Zhang et al.* reportou uma boa resposta de AU's à marsupialização (diminuição do diâmetro >50%) em 41,67% dos casos com uma taxa de recorrência de 9,3% com a realização de marsupialização associada a curetagem e ostectomia periférica. Também observou que o grupo com boa resposta apresentava uma maior expressão da proteína TP53 e da interleucina-1 α (IL-1 α), sendo que estes marcadores são preditivos de uma boa resposta à marsupialização.³⁴

Segundo a classificação histológica da OMS, os ameloblastomas periférico e unicístico apresentam melhor prognóstico quando comparadas com as outras variantes e podem ser submetidas a tratamento conservador.⁴ É necessário ter em conta a variante intramural do AU, que apresenta invasão tumoral da parede cística e pode ser mais susceptível a recorrer sendo que o tratamento mais adequado é semelhante ao do ASM.¹⁹

Uma outra consideração muito importante, é o ameloblastoma na população pediátrica, apesar de ser uma neoplasia de ocorrência muito rara nesta população.²¹ Uma abordagem radical agressiva pode ter sequelas estéticas e funcionais significativas e pode afetar o crescimento facial normal, para além de ter impacto no bem-estar psicológico do doente. A maioria dos ameloblastomas nesta faixa etária são do tipo AU, o que o torna mais passível de ser controlado com uma abordagem conservadora. Alguns autores recomendam este tipo de tratamento em lesões mandibulares das crianças, mesmo tendo em conta o risco de recorrência, até que o doente já não se apresente em fase de crescimento e possa suportar uma ressecção radical. Isto principalmente em situações em que o acesso aos cuidados de saúde estão facilitados e permite um follow-up adequado com deteção precoce de recorrências e tratamento destas apropriadamente.⁶ Também já foi demonstrado que as recorrências apresentam dimensões menores que as lesões primárias e são mais facilmente controladas.³² Por outro lado, casos com ameloblastoma

localizado na maxila devem ser submetidos a uma abordagem radical devido ao risco de invasão das estruturas vitais adjacentes com consequente perda do possível controlo cirúrgico da lesão.²¹

4.2 ABORDAGEM RADICAL

A abordagem radical consiste numa ressecção marginal ou segmentar da lesão com margens apropriadas. Alguns estudos demonstraram que o tumor pode-se estender de 2 a 8 milímetros (mm) para além das margens radiográficas (com uma média de 4,5 mm) e margens de segurança de 1 a 1,5 centímetros (cm) estão recomendadas.¹⁰ Em casos em que a erosão cortical está presente, com consequente invasão dos tecidos moles adjacentes é necessária uma ressecção destes, com 1 cm de margens de segurança.³ Nos casos de carcinoma ameloblástico margens de segurança de 2 a 3 cm estão recomendadas. A OMS enfatiza a necessidade de uma ressecção com margens negativas para os tipos ASM e AD.⁴

A ressecção marginal, é uma técnica cirúrgica que preserva o bordo inferior da mandíbula e previne a necessidade de uma reconstrução óssea complexa. Contudo, pode resultar em instabilidade óssea com o risco de resultar em fraturas patológicas e o bordo inferior da mandíbula pode constituir um local possível de recorrência do tumor. Na ressecção segmentar, há perda da continuidade da mandíbula com necessidade de reconstrução óssea associada. Os retalhos mais frequentemente utilizados são retalhos livres provenientes da crista ilíaca, perónio, escápula, costelas ou rádio. Em casos de ressecção dos tecidos moles adjacentes ainda há a possibilidade de se utilizar retalhos livres compostos na reconstrução. Nos tumores de maiores dimensões pode ser mesmo necessária a realização de hemimandibulectomia.¹⁰ Hong, reportou uma taxa de recorrência de 4,5% nos pacientes submetidos a ressecção segmentar ou maxilectomia e 11,6% nos casos de ressecção marginal.³³ Já outro estudo reportou taxas de recorrência de 0% nos pacientes submetidos a tratamento radical.³⁵

Os tumores com localização na maxila são submetidos, geralmente a maxilectomias conservadoras ou totais, unilaterais ou bilaterais resultando numa comunicação entre a cavidade oral, seios paranasais e/ou cavidade nasal o que implica danos corporais, da morfologia e da função, nomeadamente alterações do contorno do terço médio da face e alterações na fala e na deglutição. Embora se possam utilizar enxertos de pele para cicatrização dos tecidos moles intra-orais, estes implicam sempre o uso de prótese obturadora.³ A reconstrução ideal em termos morfo-funcionais é, primária,

com transferência de retalhos ósseos microvascularizados, formatados tridimensionalmente e na idade pediátrica, incluindo centros de crescimento.³⁶

O planeamento pré-operatório tem sido baseado em métodos de imagem para avaliar as margens de segurança. Devido ao alto risco de recorrência do ameloblastoma perante uma excisão inadequada, são necessários métodos intra-operatórios para facilitar a averiguação de margens apropriadas. *De Silva et al.* estudou o papel da radiografia, TC e *frozen sections* intra-operatórios, contudo, nenhuma destas técnicas foi totalmente concordante com as margens histológicas e, portanto, estas técnicas não são superiores na abordagem ao ameloblastoma quando esta é planeada previamente com TC.³⁷

4.3 RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA

Até 1980 pensava-se que o ameloblastoma era radio-resistente e que a radioterapia não desempenhava qualquer papel no seu tratamento. No entanto, hoje em dia, acredita-se que esta modalidade pode ter impacto em alguns doentes, particularmente como terapia adjuvante naqueles com margens positivas, nos casos com múltiplas recorrências e nos tumores irresssecáveis especialmente nos localizados na maxila posterior. Existe muito pouca informação sobre o impacto da radioterapia no tratamento dos ameloblastomas e os estudos existentes têm maus resultados e mais investigação é necessária para se criarem recomendações específicas.^{3, 38, 39}

Kurppa et al. isolou duas linhagens celulares do ameloblastoma (ABSV e AB10) que apresentavam alta expressão de EGFR numa tentativa de testar a sua sensibilidade ao tratamento com inibidores deste mesmo receptor. Foi observada uma diminuição na proliferação celular dose-dependente da linhagem AB10 em resposta a anticorpos para o EGFR, nomeadamente o *cetuximab* e *panitumumab*. Uma resposta semelhante foi obtida com inibidores da tirosina cinase (TKI) do EGFR como o *erlotinib* e *gefitinib*. No entanto, quando testado para a linhagem ABSV, não foi observada uma redução significativa na proliferação celular. Posteriormente, descobriram que esta linhagem continha a mutação BRAF V600E que conferia esta resistência ao tratamento com inibidores do EGFR. Dada a resposta muito positiva do melanoma metastático à inibição dirigida à BRAF com o *vemurafenib* ou *dabrafenib* é necessário testar este tratamento nos ameloblastomas positivos para esta mutação.¹⁶ De facto, *Kaeye et al.* reportou um caso de um doente com ameloblastoma BRAF V600E positivo, com múltiplas recorrências e com a presença de metástases pulmonares que foi submetido a terapia com *dabrafenib* e *trametinib*. Ao fim de oito semanas apresentou uma resposta muito favorável ao tratamento com resolução

completa das metástases.⁴⁰ Também há estudos que já reportaram a sensibilidade de células de ameloblastoma sensíveis ao *vemurafenib in vitro*.^{11, 13} *Sweeney et al.* também testou a sensibilidade de células de ameloblastoma com a mutação SMO e demonstrou sensibilidade destas células ao tiróxido de arsénio (ATO).¹¹

5. PROGNÓSTICO E FOLLOW-UP

O fator prognóstico mais relevante nos doentes com ameloblastoma é o tipo de cirurgia utilizado no tratamento, sendo que uma ressecção extensa do tumor com margens apropriadas resulta em menores taxas de recorrência, ao passo que uma abordagem conservadora pode culminar em taxas muito superiores. A variante de ameloblastoma também influencia o prognóstico. O ASM para além de ser o tipo mais comum, é o que apresenta o comportamento mais agressivo que resulta em maiores taxas de recorrência se não for propriamente excisado. O AU e o AP, destes são os que conferem melhor prognóstico. Para alguns autores o padrão histopatológico folicular confere pior prognóstico, no entanto, não é consensual na literatura existente. Outros fatores incluem a idade do doente, o tamanho e a extensão do tumor e a sua localização.³ Neste último caso, já foi referido que os ameloblastoma da maxila apresentam um curso mais agressivo e um maior potencial de se estender a estruturas vitais adjacentes, para além de um maior risco de recorrência, com um prognóstico mais sombrio.⁷ Adicionalmente, múltiplas recorrências e cirurgias levam a um aumento do risco de eventuais complicações cirúrgicas e constituem factores de risco para a metastização do ameloblastoma.²⁷

B. Ahlem et al. observou que a expressão de Ki-67 e de CD10 nas células estromais de ameloblastoma foram significativamente superiores nos tumores recorrentes e podem ser considerados marcadores para o comportamento mais invasivo dos ameloblastoma assim como preditivos de recorrência. São assim, considerados marcadores prognósticos e os pacientes que expressam altos níveis requerem uma vigilância mais rigorosa para além de uma abordagem mais agressiva no tratamento.⁴¹

Um estudo conduzido por *Y. Li et al.* sugeriu a associação entre a capacidade de proliferação tumoral e as margens radiográficas como fator prognóstico dos doentes. Observou que, quando as margens eram bem definidas e apresentavam esclerose significativa, o tumor estava confinado e o prognóstico era favorável. Por outro lado, os ameloblastomas com as margens mal definidas apresentavam a maior expressão de Ki-67 e maiores taxas de recorrência. Concluiu assim, que as margens radiográficas podem ser

utilizadas aquando do planeamento cirúrgico numa tentativa de evitar cirurgias agressivas e proporcionar ao paciente uma melhor qualidade de vida.⁴²

A presença da mutação BRAF V600E demonstrou estar associada a um período livre de recorrências após o tratamento inicial superior quando comparada com os ameloblastomas sem a mesma mutação e por isso é considerada um marcador de bom prognóstico.¹²

Devido ao comportamento biológico do ameloblastoma, um follow-up de longo termo é obrigatório. Mais de 50% das recorrências ocorrem dentro de cinco anos após o tratamento inicial, mas há casos reportados na literatura que recorrem 45 anos após. Um follow-up por um período demasiado curto pode dar uma ilusão de cura com falha no diagnóstico de recorrências e de eventuais metástases.¹⁰ *P.A Reichart et al.* recomenda um período de follow-up de uma ou duas décadas para se detetar as recorrências em estadio precoce.

6. CONCLUSÃO

O ameloblastoma é um tumor raro e de crescimento lento associado a elevadas taxas de recorrência, contudo é de natureza benigna e raramente leva à morte dos pacientes. Para além disso as variantes malignas desta neoplasia também são extremamente raras. Por isso, é fulcral avaliar cada caso em particular para se ponderar a melhor forma de tratamento deste tumor. Existem várias características do tumor que podem ser tidas em consideração que favorecem a abordagem conservadora como tratamento ideal, evitando assim, uma cirurgia agressiva associada a grande morbilidade. O tipo de ameloblastoma, o seu tamanho, extensão e localização, a idade do doente, as margens radiográficas e certos marcadores moleculares representam algumas das características a ter em atenção.

Portanto, é necessário ter em conta diversos fatores no planeamento cirúrgico e ponderar a preservação da função e estética com as técnicas conservadoras submetendo o doente a um maior risco de recorrências ou então, submeter o paciente a uma cirurgia mais agressiva com uma ressecção segmentar com necessidade de reconstrução imediata, no entanto, com um menor risco de recorrência associado. O ameloblastoma tem sido alvo de diversos estudos nos últimos anos, no entanto, estes são de pequena dimensão com amostras populacionais pequenas, pelo que os resultados não são representativos da realidade. Porém, conseguimos concluir que as técnicas radicais demonstram melhores resultados quando comparadas as técnicas conservadoras apesar dos resultados discrepantes entre os diversos estudos. Vários autores numa tentativa de melhorar a qualidade de vida dos doentes no pós-operatório, têm experimentado diversas

técnicas acessórias às abordagens conservadoras, obtendo resultados satisfatórios. Por outro lado, com a evolução nas técnicas de reconstrução, nomeadamente a formatação tridimensional de retalhos e a inclusão de centros de crescimento, é possível proporcionar aos doentes bons resultados estéticos e funcionais, incluindo aqueles que se situam na faixa etária pediátrica.

Com a descoberta recente das mutações moleculares, presentes na maioria dos casos de ameloblastoma, é necessário investigar mais aprofundadamente o papel da inibição dirigida a estes, como possibilidade futura no tratamento deste tumor. Alguns autores já reportaram a sensibilidade de um caso de ameloblastoma metastático e de células ameloblásticas a certos fármacos *in vitro*.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Sciubba J, Eversole L, Slootweg P. Odontogenic/ameloblastic carcinomas. In: Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D, editors. World Health Organization Classification of tumours: head and neck tumours. Lyon: IARC Press; 2005. p. 286–95.
2. Hariram, Mohammad S, Malkunje LR, Singh N, Das S, Mehta G. Ameloblastoma of the anterior mandible. National journal of maxillofacial surgery. 2014;5(1):47-50.
3. McClary AC, West RB, McClary AC, Pollack JR, Fischbein NJ, Holsinger CF, et al. Ameloblastoma: a clinical review and trends in management. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2016;273(7):1649-61.
4. Laborde A, Nicot R, Wojcik T, Ferri J, Raoul G. Ameloblastoma of the jaws: Management and recurrence rate. European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases. 2017;134(1):7-11.
5. Masthan KM, Anitha N, Krupaa J, Manikkam S. Ameloblastoma. Journal of pharmacy & bioallied sciences. 2015;7(Suppl 1):S167-70.
6. Parmar S, Al-Qamachi L, Aga H. Ameloblastomas of the mandible and maxilla. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2016;24(2):148-54.
7. Yang R, Liu Z, Peng C, Cao W, Ji T. Maxillary ameloblastoma: Factors associated with risk of recurrence. Head & neck. 2017;39(5):996-1000.
8. Reichart PA, Philipsen HP, Sonner S. Ameloblastoma: biological profile of 3677 cases. European journal of cancer Part B, Oral oncology. 1995;31b(2):86-99.
9. Oomens MA, van der Waal I. Epidemiology of ameloblastomas of the jaws; a report from the Netherlands. Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal. 2014;19(6):e581-3.
10. Chae MP, Smoll NR, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. Establishing the natural history and growth rate of ameloblastoma with implications for management: systematic review and meta-analysis. PloS one. 2015;10(2):e0117241.
11. Sweeney RT, McClary AC, Myers BR, Biscocho J, Neahring L, Kwei KA, et al. Identification of recurrent SMO and BRAF mutations in ameloblastomas. Nature genetics. 2014;46(7):722-5.
12. Heikinheimo K, Kurppa KJ, Elenius K. Novel targets for the treatment of ameloblastoma. Journal of dental research. 2015;94(2):237-40.
13. Brown NA, Betz BL. Ameloblastoma: A Review of Recent Molecular Pathogenetic Discoveries. Biomarkers in cancer. 2015;7(Suppl 2):19-24.
14. Amm HM, MacDougall M. Molecular Signaling in Benign Odontogenic Neoplasia Pathogenesis. Current oral health reports. 2016;3(2):82-92.
15. Brown NA, Rolland D, McHugh JB, Weigelin HC, Zhao L, Lim MS, et al. Activating FGFR2-RAS-BRAF mutations in ameloblastoma. Clinical cancer research :

an official journal of the American Association for Cancer Research.

2014;20(21):5517-26.

16. Kurppa KJ, Caton J, Morgan PR, Ristimäki A, Ruhin B, Kellokoski J, et al. High frequency of BRAF V600E mutations in ameloblastoma. *The Journal of pathology*. 2014;232(5):492-8.

17. Morgan PR. Odontogenic tumors: a review. *Periodontology* 2000. 2011;57(1):160-76.

18. Philipsen HP, Reichart PA. Unicystic ameloblastoma. A review of 193 cases from the literature. *Oral oncology*. 1998;34(5):317-25.

19. Wright JM, Soluk Tekkesin M. Odontogenic tumors: where are we in 2017 ? *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*. 2017;51(3 Suppl 1):S10-s30.

20. Troiano G, Inghingolo A, Serpico R, Ciavarella D, Lo Muzio L, Cervino G, et al. Rate of Relapse After Enucleation of Solid/Multicystic Ameloblastoma Followed by Piezoelectric or Conventional Peripheral Osteotomy. *The Journal of craniofacial surgery*. 2018.

21. Abrahams JM, McClure SA. Pediatric Odontogenic Tumors. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2016;28(1):45-58.

22. Philipsen HP, Reichart PA, Takata T. Desmoplastic ameloblastoma (including "hybrid" lesion of ameloblastoma). Biological profile based on 100 cases from the literature and own files. *Oral oncology*. 2001;37(5):455-60.

23. Anand R, Sarode GS, Sarode SC, Reddy M, Unadkat HV, Mushtaq S, et al. Clinicopathological characteristics of desmoplastic ameloblastoma: A systematic review. *Journal of investigative and clinical dentistry*. 2018;9(1).

24. Bologna-Molina R, Mosqueda-Taylor A, Molina-Frechero N. Differential expression of glypican-1 in ameloblastoma variants. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM*. 2015;23(2):153-60.

25. Philipsen HP, Reichart PA, Nikai H, Takata T, Kudo Y. Peripheral ameloblastoma: biological profile based on 160 cases from the literature. *Oral oncology*. 2001;37(1):17-27.

26. Rizzitelli A, Smoll NR, Chae MP, Rozen WM, Hunter-Smith DJ. Incidence and overall survival of malignant ameloblastoma. *PloS one*. 2015;10(2):e0117789.

27. Lin Y, He JF, Li ZY, Liu JH. Ameloblastoma with varied sites of metastasis: report of two cases and literature review. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2014;42(5):e301-4.

28. Yoon HJ, Hong SP, Lee JI, Lee SS, Hong SD. Ameloblastic carcinoma: an analysis of 6 cases with review of the literature. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2009;108(6):904-13.

29. Yoon HJ, Jo BC, Shin WJ, Cho YA, Lee JI, Hong SP, et al. Comparative immunohistochemical study of ameloblastoma and ameloblastic carcinoma. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2011;112(6):767-76.

30. Apajalahti S, Kelppe J, Kontio R, Hagstrom J. Imaging characteristics of ameloblastomas and diagnostic value of computed tomography and magnetic

- resonance imaging in a series of 26 patients. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2015;120(2):e118-30.
31. Chandavarkar V, Uma K, Mishra M, Sangeetha R, Gupta R, Sharma R. Ameloblastoma: Cytopathologic profile of 12 cases and literature review. Journal of cytology. 2014;31(3):161-4.
 32. Shi S, Liu Y, Shan Y, Fu T, Zhao S. Enucleation combined with peripheral ostectomy: its role in the management of large cystic ameloblastomas of the mandible. Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2014;42(8):1659-63.
 33. Hong J, Yun PY, Chung IH, Myoung H, Suh JD, Seo BM, et al. Long-term follow up on recurrence of 305 ameloblastoma cases. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2007;36(4):283-8.
 34. Zhang X, Liu L, Yang X, Wang L, Zhang C, Hu Y. Expression of TP53 and IL-1alpha in unicystic ameloblastoma predicts the efficacy of marsupialization treatment. Medicine. 2018;97(6):e9795.
 35. Hertog D, van der Waal I. Ameloblastoma of the jaws: a critical reappraisal based on a 40-years single institution experience. Oral oncology. 2010;46(1):61-4.
 36. Costa H, Zenha H, Sequeira H, Coelho G, Gomes N, Pinto C, et al. Microsurgical reconstruction of the maxilla: Algorithm and concepts. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS. 2015;68(5):e89-e104.
 37. De Silva I, Rozen WM, Ramakrishnan A, Mirkazemi M, Baillieu C, Ptasznik R, et al. Achieving adequate margins in ameloblastoma resection: the role for intra-operative specimen imaging. Clinical report and systematic review. PloS one. 2012;7(10):e47897.
 38. Gardner DG. Radiotherapy in the treatment of ameloblastoma. International journal of oral and maxillofacial surgery. 1988;17(3):201-5.
 39. Koukourakis GV, Miliadou A, Sotiropoulou-Lontou A. Ameloblastoma, a rare benign odontogenic tumour: an interesting tumour review targeting the role of radiation therapy. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2011;13(11):793-7.
 40. Kaye FJ, Ivey AM, Drane WE, Mendenhall WM, Allan RW. Clinical and radiographic response with combined BRAF-targeted therapy in stage 4 ameloblastoma. Journal of the National Cancer Institute. 2015;107(1):378.
 41. Ahlem B, Wided A, Amani L, Nadia Z, Amira A, Faten F. Study of Ki67 and CD10 expression as predictive factors of recurrence of ameloblastoma. European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases. 2015;132(5):275-9.
 42. Li Y, Han B, Li LJ. Prognostic and proliferative evaluation of ameloblastoma based on radiographic boundary. International journal of oral science. 2012;4(1):30-3.
 43. Nakamura N, Higuchi Y, Mitsuyasu T, Sandra F, Ohishi M. Comparison of long-term results between different approaches to ameloblastoma. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2002;93(1):13-20.

8. ANEXOS

ANEXO 1

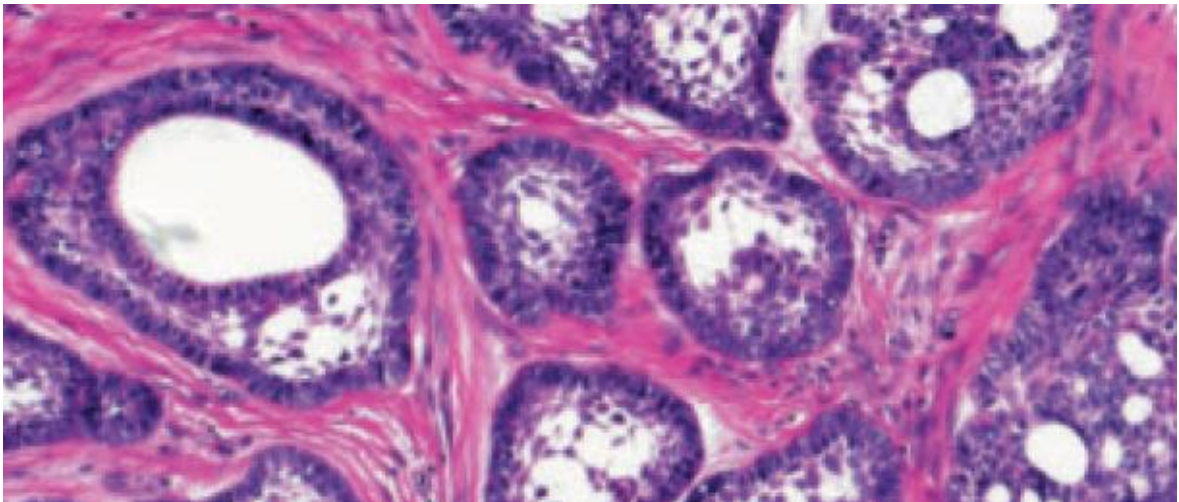


Figura 1: Ameloblastoma de padrão folicular. Observam-se ilhas tumorais com células periféricas organizadas em paliçada e presença de múltiplos cistos centrais. Adaptado de *World Health Organization Classification of tumours: head and neck tumours*¹

ANEXO 2

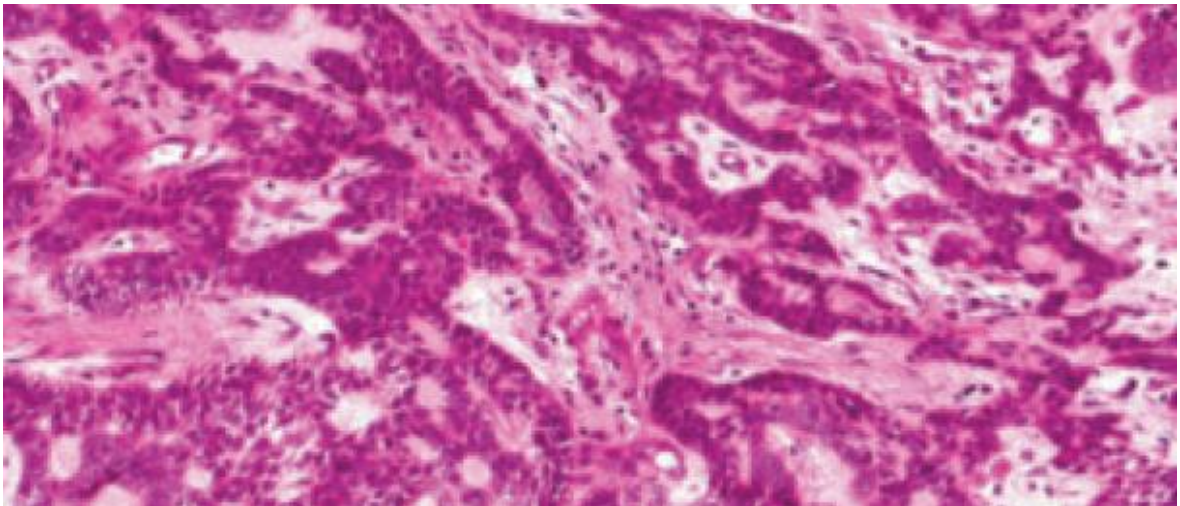


Figura 2: Ameloblastoma de padrão plexiforme. Observam-se as células tumorais organizadas em fios e cordões anastomosantes. Adaptado de *World Health Organization Classification of tumours: head and neck tumours*¹

ANEXO 3

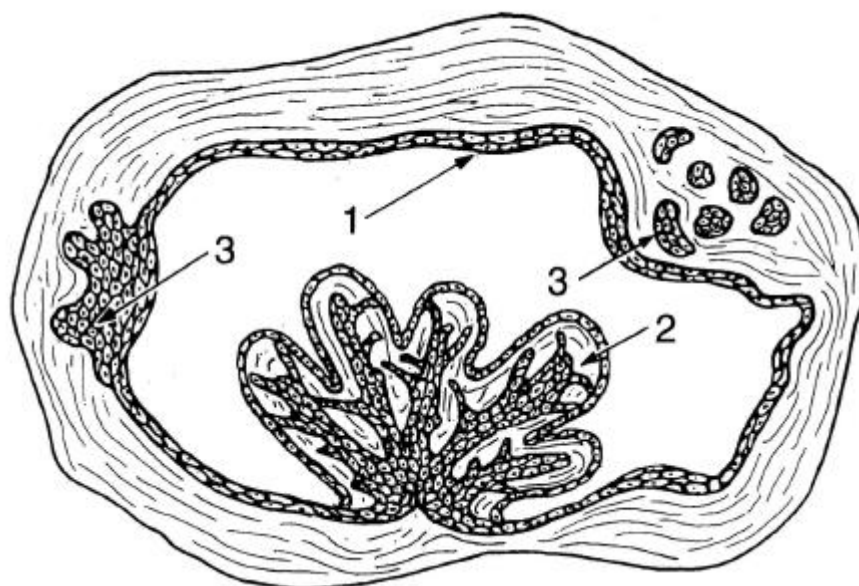


Figura 3: Esquema representativo das variantes histopatológicas do ameloblastoma unicístico. (1) Variante simples ou luminal, (2) Variante intraluminal e (3) Variante intramural. Adaptado de H.P Philipsen, P.A Reichart¹⁸

ANEXO 4

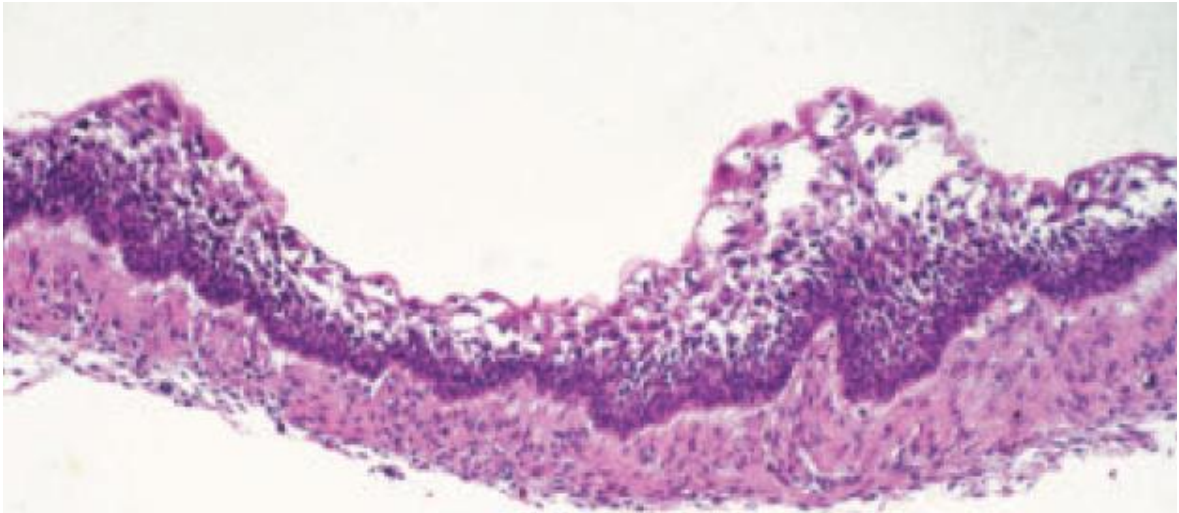


Figura 4: Ameloblastoma unicístico variante luminal ou simples. Observa-se o epitélio ameloblástico a revestir a parede cística. Adaptado de *World Health Organization Classification of tumours: head and neck tumours*¹

ANEXO 5

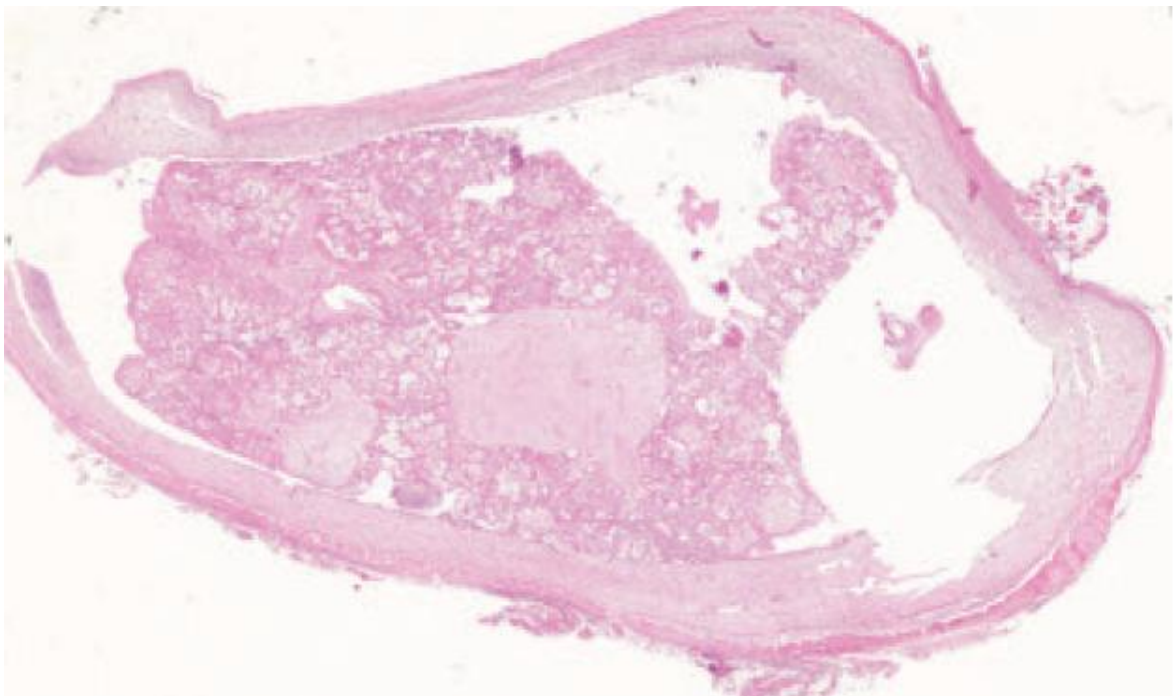


Figura 5: Ameloblastoma unicístico variante intraluminal. Observam-se projeções de epitélio tumoral para o interior do lúmen cístico. Adaptado de *World Health Organization Classification of tumours: head and neck tumours*¹

ANEXO 6

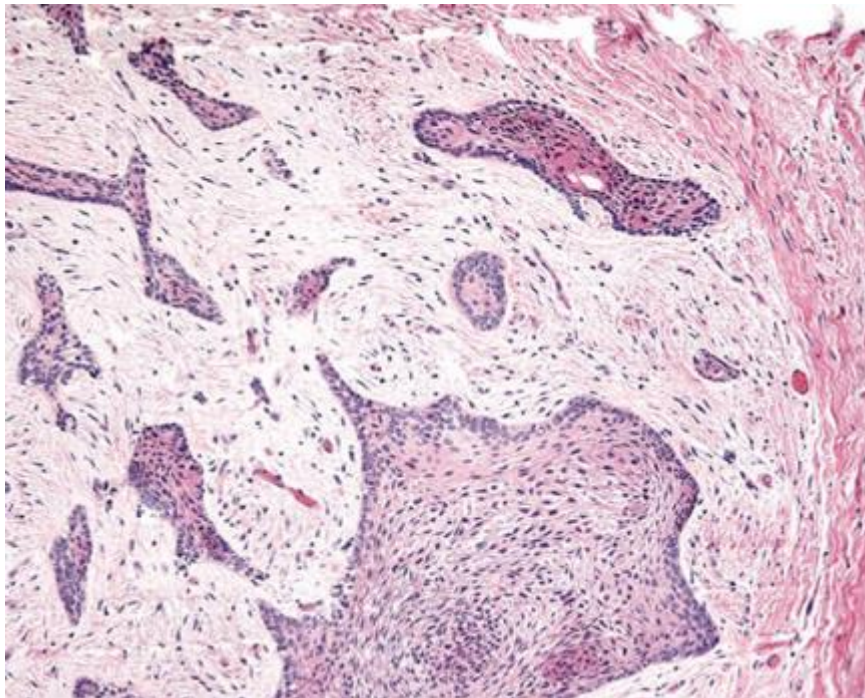


Figura 6: Ameloblastoma desmoplásico. Observam-se ilhas tumorais com formas irregulares e um estroma muito evidente. Adaptado de *McClary et al*⁸

ANEXO 7

Tabela I: Taxas de recorrência após tratamento conservador ou radical de alguns estudos presentes na literatura. Tratamento conservador – Enucleação, Curetagem, Marsupialização. Tratamento Radical – Ressecção segmentar ou marginal.

Tratamento	Casos (n)	Recorrência (%)	Referência
Radical	14	9.1	<i>A. Laborde et al⁴</i>
Conservador	22	90.9	
Radical	5	0	<i>D. Hertog, I. van der Waal³⁵</i>
Conservador	15	53	
Radical	65	9,23	<i>Hong et al³³</i>
Conservador	174	29,3	
Radical	42	7.1	<i>Nakamura et al⁴³</i>
Conservador	36	33.1	
Enucleação e Osteotomia Periférica	14	21,4	<i>Shi S et al³²</i>
Enucleação e Osteotomia Periférica	13	30,7	<i>Troiano G et al²⁰</i>
Enucleação e Cirurgia Piezoelétrica	14	7.1	